

INTRAORAL DISSOLVING TYPE TABLET AND ITS PRODUCTION

Patent number: JP11035451
Publication date: 1999-02-09
Inventor: MASUDA YOSHINORI; MIZUMOTO TAKAO; FUKUI MUNEO
Applicant: YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD
Classification:
- international: A61K9/20; A61J3/10; A61K47/44
- european:
Application number: JP19940175047 19940727
Priority number(s):

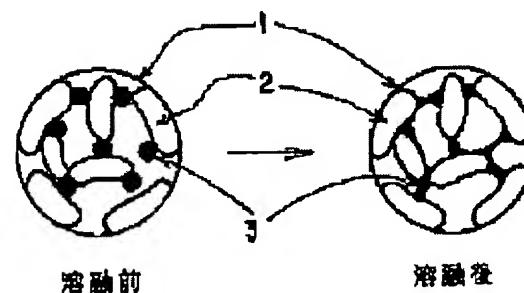
Also published as:

JP11035451 (A)

Abstract of JP11035451

PURPOSE: To provide tablets soluble in the oral cavity that shows rapid disintegration and dissolution in the oral cavity, readily can be produced by means of conventionally used medicine-producing installations, can avoid the tabletting troubles because the tablets has a proper hardness, even when they are tableted with a low pressure, and can be applied to masking particles and releasing particles, too.

CONSTITUTION: The tablets soluble in the oral cavity contains active ingredients, saccharides and low-melting substance and has a porous structure where the low-melting substance crosslinks via particle-bridges between the active ingredients and the saccharide. The tablets are produced by mixing the active ingredients, the saccharide and the low-melting substance, tableting the mixture in a low pressure, the resultant tablets are heated at such a temperature that the low-melting substance melts and allowed to stand thereby cooling down.



Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-35451

(43)公開日 平成11年(1999)2月9日

(51)Int.Cl.⁸
A 6 1 K 9/20
A 6 1 J 3/10

識別記号

A 6 1 K 47/44

F I
A 6 1 K 9/20
A 6 1 J 3/10

A 6 1 K 47/44

U
Z

B

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 10 頁)

(21)出願番号 特願平6-175047

(22)出願日 平成6年(1994)7月27日

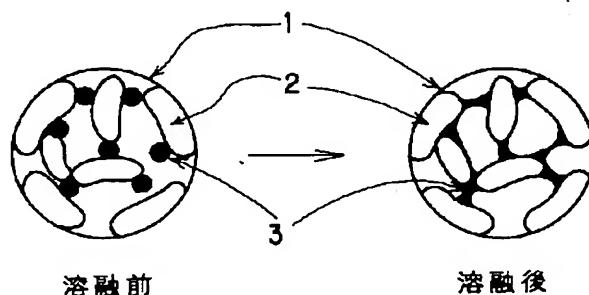
(71)出願人 000006677
山之内製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(72)発明者 増田 義典
静岡県焼津市中根新田1106
(72)発明者 水本 隆雄
静岡県藤枝市田沼4-13-28
(72)発明者 福井 宗夫
静岡県藤枝市南駿河台5-13-14
(74)代理人 弁理士 渡邊 一平 (外3名)

(54)【発明の名称】 口腔内溶解型錠剤およびその製造方法

(57)【要約】

【構成】 薬効成分、糖類及び低融点物質を含有する口腔内溶解型錠剤であり、かつ低融点物質が薬効成分および糖類との間に粒子間架橋を形成して成る多孔質構造を有する口腔内溶解型錠剤である。薬効成分、糖類及び低融点物質を混合し、この混合物を低圧で打錠し、得られた錠剤を低融点物質が溶融する温度に加温し、その後放冷することにより多孔質構造を形成させる口腔内溶解型錠剤の製造方法である。

【効果】 口腔内において速やかな崩壊性、溶解性を示すとともに、従来から薬剤の製造に用いられている設備を用いて製造が可能であり、また低圧で打錠を行っても適度な硬度を有するため、打錠障害を回避することができるとともに、マスキング粒子、徐放性粒子に対しても適用が可能である。



1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】薬効成分、糖類および低融点物質を含有する口腔内溶解型錠剤であり、かつ該低融点物質が前記薬効成分および前記糖類との間に粒子間架橋を形成して成る多孔質構造を有することを特徴とする口腔内溶解型錠剤。

【請求項2】低融点物質が、薬学的に許容される添加物であり、かつ融点が40℃以上である請求項1記載の口腔内溶解型錠剤。

【請求項3】低融点物質が、ワックス類、界面活性剤及びポリエチレンゴリコールから選ばれる1種または2種以上から成る請求項1～2記載の口腔内溶解型錠剤。

【請求項4】低融点物質が、全量に対し0.5～25重量%含有される請求項1記載の口腔内溶解型錠剤。

【請求項5】空隙率が、10～50%である多孔質構造を有する請求項1記載の口腔内溶解型錠剤。

【請求項6】薬効成分が、全量に対し0.001～90重量%含有される請求項1記載の口腔内溶解型錠剤。

【請求項7】さらに崩壊剤、結合剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤および着色剤からなる群より選択された1種あるいは2種以上の成分を含有する請求項1～6のいずれかに記載の口腔内溶解型錠剤。

【請求項8】薬効成分、糖類および低融点物質を混合し、この混合物を低圧で打錠し、得られた錠剤を該低融点物質が溶融する温度に加温し、その後放冷することにより多孔質構造を形成させることを特徴とする口腔内溶解型錠剤の製造方法。

【請求項9】該低融点物質を粉末又は粒子状態で添加する請求項8記載の口腔内溶解型錠剤の製造方法。

【請求項10】300kg/升以下の低圧で打錠する請求項8記載の口腔内溶解型錠剤の製造方法。

【請求項11】さらに崩壊剤、結合剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤及び着色剤からなる群より選択された1種または2種以上の成分を混合する請求項8～10のいずれかに記載の口腔内溶解型錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は口腔内において速やかな崩壊性、溶解性を有し、かつ、低圧で打錠を行っても適度な硬度を有する口腔内溶解型錠剤およびその製造方法に関する。口腔内溶解型錠剤とは、口腔内において水を服用することなしに、だ液により実用上十分な崩壊性、溶解性を有する錠剤のことである。ここで実用上十分な崩壊性、溶解性とは、口腔内で5～120秒程度で崩壊あるいは溶解することを意味する。

【0002】

【従来の技術】従来、経口用の医薬品剤型は種々知られているが、患者の飲みやすさを考慮した剤型は少なく、特に薬剤の服用に問題の多い高齢者や小児に適した剤型

の開発が求められていた。

【0003】例えば、錠剤やカプセル剤は、嚥下力の弱い高齢者や小児が服用する場合、飲み込みにくく、咽頭、食道につかえる等の問題がある。また、散剤、顆粒剤では、口腔内に薬剤が残り嚥下しづらく、口中に不快感が残り、また、高齢者が服用する場合にはむせたり、義歯間に顆粒が入り込み不快感を感じたりするケースもある。さらに、これらの経口剤は服用時に水を必要とするため、高齢者や小児では夜間の排尿の問題があり、また、水を用意するのが困難な場合も多い。シロップ剤は、高齢者や小児に好ましいとされる剤型であるが、計量により正しい量の服用を行うことは難しく、必ずしも高齢者や小児に適しているとは言い難い。

【0004】これらの事情を考慮し、高齢者、小児等の服用に適する剤型として、口腔内溶解型錠剤の開発が進められてきた。従来の口腔内溶解型錠剤には、凍結乾燥工程を経て製造されるものと、打錠により製造されるものとがあるが、前者の例として、特公昭58-24410号公報には、錠剤内容物を該錠剤内容物に対し不活性な-30～+25℃で凍結する溶剤と混合し、この際、溶剤を全混合物の5～80重量%とし、混合物を不活性冷却媒体中に入れることにより固化させ、溶剤の凍結点より低い温度で圧縮して錠剤とし、さらに凍結乾燥または自然乾燥等により溶剤を揮発させて崩壊性の良好な多孔性錠剤を製造する方法が記載されている。

【0005】また、後者の例としては、特開平5-271054号公報に、薬効成分と糖類、および糖類の粒子表面が湿る程度の水分とを含む混合物を打錠し乾燥すると、適当な強度を有し、かつ口腔内で速やかに崩壊、溶解する多孔性構造を有する口腔内溶解型錠剤が得られることが開示されている。さらに、特開平5-310558号公報には、成形性の悪いマンニトールまたは乳糖に嵩比重6.0g/100ml未満のソルビトール粉粒体を配合することにより、成形性の高い他の添加剤、例えばセルロース系化合物、アクリル酸系化合物、ゼラチンなどの配合量低減が図れ、崩壊性に優れた固形製剤組成物が得られることが記載されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、凍結乾燥型口腔内溶解型錠剤は、口腔内での崩壊性、溶解性には優れているものの、錠剤の硬度が十分でないため、通常の錠剤に用いられるPTP(Press Through Pack)包装等は使用できず、また、製剤の配送、携帯中、あるいは服用のために製剤を取り出す際に、製剤のくずれ、割れが生じやすく、取扱いが困難であった。さらに、生産工程上において、新たに凍結乾燥機を購入しなければならず、凍結乾燥機は一度に大量の薬剤を処理することができない、処理に時間を要する等のデメリットがあつた。

【0007】一方、打錠型口腔内溶解型錠剤は、凍結乾

燥型口腔内溶解型錠剤の有する種々の問題点を解決しているが、口腔内における崩壊性、溶解性という点では、未だ十分とはいえない。通常の製剤は錠剤調製用の顆粒あるいは粉末を錠剤機にかけ、打圧により一定の硬度を有する錠剤を得るために、通常、500～2000kg／杵という高い圧力で成形を行う。しかし、薬効成分や添加剤等の物理化学的性質、添加量によっては、キャッピング等の打錠障害が生じるという問題があり、また、マスキング粒子、徐放性粒子を打錠する場合にはそれらの粒子が破壊され、その性質を損なう恐れがあった。

【0008】以上の点に鑑みて凍結乾燥型口腔内溶解型錠剤および打錠型口腔内溶解型錠剤が有するこれらの問題点を解決し、口腔内での速やかな崩壊性および溶解性、製造工程および流通過程における適度な強度、従来の製造工程への適合性等を兼ね備えた口腔内溶解型錠剤の開発が望まれていた。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の性質を有する口腔内溶解型錠剤およびその製造法を開発すべく種々検討した結果、薬効成分と糖類、および低融点物質を配合して錠剤を得た後、一旦、低融点物質を溶融させてから再固化すると、口腔内において速やかな崩壊性、溶解性を有し、かつ適度な強度を有する多孔質の口腔内溶解型錠剤となり得ることを見いだし、本発明を完成させた。すなわち本発明によれば、薬効成分、糖類及び低融点物質を含有する口腔内溶解型錠剤であり、かつ該低融点物質が前記薬効成分および前記糖類との間に粒子間架橋を形成して成る多孔質構造を有する口腔内溶解型錠剤が提供される。また本発明によれば、薬効成分、糖類及び低融点物質を混合し、この混合物を低圧で打錠し、得られた錠剤を該低融点物質が溶融する温度に加温し、その後放冷することにより多孔質構造を形成させることを特徴とする口腔内溶解型錠剤の製造方法が提供される。

【0010】以下、本発明を更に詳細に説明する。本発明の口腔内溶解型錠剤は、薬効成分、糖類および低融点物質を主成分とするが、該低融点物質が、薬効成分および糖類との間に粒子間架橋を形成しており多孔質構造となっている。本発明の形態としては、薬効成分と糖類が別個に粒子を形成している場合、薬効成分と糖類が混じり合った状態で粒子を形成している場合、薬効成分がマスキングされた粒子又は徐放化された粒子として形成している場合等が挙げられる。

【0011】なお、ポリエチレンギリコールなどの水溶性低融点物質または／及びワックス状物質を加熱溶融させて得られる粒状物としては、従来から苦み薬物の隠蔽、徐放性製剤等に広く用いられている。例えば、特開平5-194193号公報では、ポリエチレンギリコールを用い、溶融造粒により不快な味をマスクした粒状物

を開示している。また特開平2-223533号公報では、ワックスであるポリグリセリン脂肪酸エステルを加熱融解後、噴霧冷却し、マトリックス状の放出制御細粒が開示されている。しかし、これらは、いずれも溶融・再固化の過程で、薬物がワックスまたはポリエチレンギリコール中に分散したマトリックス構造を形成させ、薬物の放出速度を制御するものであり、本発明の熱処理による錠剤の構造、即ち、低融点物質を溶融／再固化させることにより粒子間の接着をさせた構造とし、錠剤強度を高めることによって得られる錠剤とはその構造が全く異なっているものである。

【0012】本発明において用いられる低融点物質としては、薬学的に許容され、薬効成分および糖類との間に粒子間架橋を形成し多孔質構造をとり得るものであれば特に制限されない。低融点物質の添加の目的が口腔内における速やかな崩壊性・溶解性を有するための多孔質構造を得る点、さらに多孔質構造を維持した状態で所望の錠剤強度（硬度）を得る点にあるため、低融点物質としては薬学的に許容される添加物で、その融点が40℃以上であることが好ましく、40～90℃を示すものがさらに好ましい。40℃より低い融点を示すものは、室内保存時、その保存場所によっては低融点物質が再溶融し、錠剤特性が変化する等、所望の効果が期待できないことが懸念される。また90℃より高い融点を示すものは、熱に対して不安定な薬効成分には適用できない。特に好ましくは融点50～80℃のものが挙げられる。

【0013】ここで云う“融点”とは、固相が緩慢に液相に転移する温度のことである。また、本発明に用いられる低融点物質としては、固体状、例えば粒子状、粉末状、又は薄片状のものであれば特に制限されないが、好ましくは粉末状又は粒子状のものである。ここでいう低融点物質の粉末とは、多数の固体微粒子の集合体をいい、低融点物質の粒子とは、前記粉末を流動層造粒機、転動造粒機等により造粒した粒、もしくはスプレードライ、スプレーコンジーリング等により調製した粒をいう。薄片状のものを用いる場合には、一般的な粉碎、スプレードライ等の工程により前記粉末状にして使用してもよい。

【0014】低融点物質の具体的な例としては、ワックス類、界面活性剤、ポリエチレンギリコールが挙げられる。これらの低融点物質は、単独で用いてもよく、二種以上のものを用いてもよい。ワックス類は、融点が40～90℃、好ましくは50～90℃のものを用いることが望ましく、例えばミリストチン酸（融点54℃）、パルミチン酸（融点63℃）、ステアリン酸（融点69～70℃）等の高級脂肪酸類；セタノール（融点49℃）、ステアリルアルコール（融点56～60℃）等の高級アルコール類、硬化ヒマシ油（融点85～87℃）、硬化ナタネ油（融点69℃）等の各種硬化油類；パラフィンワックス（融点50～57℃）、マイクロクリスタンワ

ックス（融点60～75℃）等のパラフィン類；カルナウバロウ（融点72～86℃）、蜜ロウ（融点61～65℃）、サラシ蜜ロウ（融点61～65℃）等の天然ワックス類等が挙げられる。

【0015】界面活性剤は、融点が40～90℃、好ましくは46～69℃のものを用いることが望ましく、例えば、ポリオキシエチレン〔160〕ポリオキシプロピレン〔30〕グリコール（融点46～56℃）、ポリオキシエチレン〔196〕ポリオキシプロピレン〔67〕グリコール（融点50～62℃）、ポリオキシエチレン〔105〕ポリオキシプロピレン〔5〕グリコール（融点50～54℃）等の各種ポリエチレンポリオキシプロピレングリコール類；ショ糖ステアリン酸エステル（融点55～69℃）、ショ糖オレイン酸エステル（融点50～54℃）等のショ糖脂肪酸エステル類が挙げられる。

【0016】本発明の特徴は、低融点物質が溶融・再固化の過程を経て粒子間接着を生じさせることにより、多孔質構造を維持した状態で所望の錠剤強度（硬度）を得ることにある。従って、界面活性剤では特にHLBのような界面活性剤作用に依存することなく、40℃以上の融点を有するものであれば特に制限されない。またポリエチレングリコールは、融点が40～70℃、好ましくは53～64℃のものを用いることが望ましく、例えば、マクロゴール1540（融点42～46℃、イギリス薬局方（BP）1988）、マクロゴール4000（融点53～57℃、分子量2600～3800、日本薬局方XII改正）、マクロゴール6000（融点56～61℃、分子量7300～9300、日本薬局方XII改正）、マクロゴール20000（融点56～64℃、分子量15000～25000、日本薬局方XII改正）等が挙げられる。

【0017】硬化油などのワックス類は、上記したように、従来、徐放性製剤の放出制御基剤、苦みを有する薬物のマスキング剤、さらには、打錠時の滑沢剤などに用いられてきた。また、ショ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤は、従来、難溶性薬物の可溶化剤、吸収促進剤、打錠時の滑沢剤などに用いられてきた。ポリエチレングリコールは、従来、薬剤において、コーティング膜に柔軟性を持たせるためのコーティング基剤の可塑剤として、苦みを有する薬物を溶融造粒し、苦みを緩和するためのマスキング剤として、あるいは、打錠時の流動性を確保するため、造粒時に添加する結合剤として、さらには、熱に安定で水に不安定な薬物を溶融コートすることにより安定化するための安定化剤として用いられてきた。しかしながら、これらワックス類、界面活性剤およびポリエチレングリコール等の低融点物質が、口腔内における速やかな崩壊性・溶解性を有するための多孔質構造を得て、さらに多孔質構造を維持した状態で所望の錠剤強度（硬度）を得る目的で口腔内溶解型錠剤に用いら

れるのは、本発明が初めてである。

【0018】本発明の口腔内溶解型錠剤において、添加する低融点物質の量は、全量に対し0.5～25重量%が好ましい。低融点物質の添加量が0.5重量%未満では、所望の錠剤硬度と空隙率を同時に満たすことは困難であり、一方25重量%を超えると、口腔内における速やかな崩壊性・溶解性を達成することは困難である。

【0019】また、本発明に適用される薬効成分としては、特に制限はなく、錠剤の嚥下が困難な者、高齢者、10 小児を対象とした薬剤、あるいは水なしで飲めることより、日常生活を行なながら投薬を行うことが必要な薬剤、飲水制限のある患者用の製剤、頓服用薬剤等が好ましいものとして挙げられる。利用価値の高い薬剤として、具体的には次のものが挙げられる。

【0020】(R)-5-[（1-メチル-3-インドリル）カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾールハイドロクロライドおよびその塩、オンドンセトロン、グラニセトロンなどのセロトニン5HT3受容体拮抗薬、インドメタシン、イブプロフェン、イブフェナック、アルクロフェナック、ジクロフェナック、メフェナム酸、フルルビプロフェン、フルフェナム酸、ケトプロフェン、フェニルブタゾン、サリチル酸メチル等の非ステロイド系抗炎症剤。コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメサゾン、吉草酸ベタメタゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、フルオシノロアセトニド等のステロイド系抗炎症剤。

【0021】ベンドロフルロチアジドカンマポリチアジド、メチクロアジド、トリクロルメチアジド、チクロベンチアジド、ペンチルヒドロクロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ブメタニド等の利尿剤。エモナブリド、ジアゼパム、ニトラゼパム、フルニトラザepam、ロラゼパム、プラゼパム、フルジアセパム、クロナゼパム、クロルプロマジン、レセルピン、クロフルベリロール、トリフルベリドール、ハロペリドール、モペロンプロムペリドール、エチゾラム等の抗精神病剤。バルビタール、チオペンタール、フェノバルビタール、シクロバルビタール等の催眠剤。

【0022】エトサクシミド、パルプロ酸ナトリウム、40 アセタゾラミド、メプロバメート等の抗てんかん剤。クロルゾキサゾン、レボドバ等の抗パーキンス剤。メトクロプラミド、塩酸メトクロプラミド等の制吐剤。インスリン、テストステロン、メチルテストステロン、プログステロン、エストラジオール等のホルモン剤。モルヒネ、アスピリン、コデイン、アセトアミノフェン、アセトアニリド、アミノピリン、ロキリプロフェン等の鎮痛剤。スルファミン、スルファモノメトキシン、スルファメチゾール等のサルファ剤。

【0023】ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、四硝酸ペンタエリスリトール、プロパンニトレート、ジ

ピリダモール、塩酸パパベリン等の冠血管拡張剤。ファモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、塩酸ロキサジンアセタート等のH₂受容体拮抗剤。アジマリン、ビンドロール、プロプラノロール、キニジン、アムリノン、ミルリノン等の抗不整脈治療剤。カフェイン、ジゴキシン、ジギトキシン等の強心剤。塩酸ニカルジピン、塩酸ジルチアゼム、ニバジピン、ニフェジピン、ニトレジピン、ニゾルジピン、ニモジピン、ニルジピン等のカルシウム拮抗薬。

【0024】塩酸ジフェンヒドラミン、カルビノキサミン、ジフェニルピラリン、フェンベンズアミン、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸プロムフェニラミン、ジフェニルイミダゾール、クレミゾール等の抗ヒスタミン剤。テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、クロラムフェニコール類、エリスロマイシン類、リンコマイシン、ペニシリンG、クリングマイシン、カナマイシン、クロラムフェニコール、フラジオマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン等の抗生素質。5-フルオロウラシル、ウラシル、シタラビン、ブロクスウリジン、ブスルファン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトイマイシン等の抗悪性腫瘍剤。

【0025】グリベンクラミド、エパルレストット等の糖尿病薬。アロプリノール、コルヒチン、ベンズプロマロン等の通風治療薬。フマル酸ゲトチフェン、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス等の抗アレルギー剤。クロニジン、アテノロール、ドキサゾシン、ビリブロロール、シラザブリル、リシノブリル、ニルバルニジピン、マニジピン、硝酸イソソルビド、ジルチアゼム、ニコラレジル、硫酸グアネチジン、塩酸アモスラロール、アラセブリル、塩酸デラブリル、マレイン酸エナラブリル等の降圧剤。

【0026】塩酸インデロキサジン、塩酸チアブリド、塩酸ビフェメラン等の中権神経系用薬ダントロレンナトリウム等の骨格筋弛緩剤。塩酸エベリジン、塩酸チザニジン、ブチルスコポラミン、臭化メチルアトロピン等の鎮痙剤。シンバスタチン、プラバスタチンナトリウム等の高脂血症用剤。フマル酸フォルモテロール、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール等の気管支拡張剤。

【0027】塩酸タムスロシン、プラゾシン等のαアドレナリン受容体遮断薬、血糖降下剤、経口避妊薬。ロキソプロフェン等の鎮痛抗炎症剤。ドンベリドン、シナブリド等の消化管運動改善剤。デプレノン等の抗胃炎、抗胃潰瘍剤。アルファカルシドール等の骨粗しょう症剤。クロルマシソノ等の前立腺肥大症剤。アンプロキソール等の去痰剤。オキサトモド、ケトチフェン等のアレルギー性鼻炎剤。アゼラスチン、プロカテロール、テルフェナジン等の喘息薬。又は解熱鎮痛消炎活性、消化性抗潰瘍活性等を有する動物薬もしくは生殖器官用等各器官用動物薬等。

【0028】また、本発明は、医薬品に限らず造影剤等の診断用薬品、健康食品や機能性食品、口臭除去剤や歯垢染色剤等の口腔用薬剤等、本製剤の特性を活かした様々な用途に応用できるものであり活性成分の範囲は特に制限されない。活性成分の配合量は、その性質にもよるが固形成分全体の90重量%以下が好ましい。一般に、適用する活性成分は溶解時に不快な味を呈しない成分が好ましい。不快な味を呈する成分に適用する場合は、適当な隠蔽処理を施すことが好ましい。さらに、徐放化が望ましい活性成分は、公知の方法により、活性成分の放出を制御した粒子となるよう、適当な徐放化処理を施すことが好ましい。

【0029】本発明の口腔内溶解型錠剤は、薬効成分を通常全量に対して90重量%以下、好ましくは80重量%以下程度含有する。尚、薬効成分の含有量については、所望の薬効を発現する量が含有されていればよく、例えば低用量で有効とされる薬効成分の場合には0.001重量%程度であっても本発明の錠剤の有用性を享受することができるため、薬効成分の下限には特に制限がない。又、高用量で有効とされるものについても、通常の製剤化工程では錠剤の大型化が問題となるところであるが、本発明にて製剤化することにより、錠剤全量のほとんどが薬効成分であっても口腔内溶解型錠剤に製造することができ、本発明の有用性は極めて大きい。

【0030】本発明に用いられる糖類は、水溶性で薬効成分に対し悪影響を及ぼさないものであれば特に制限はなく、例えば、白糖、カップリング・シュガー、フラクトオリゴ糖、パラチノース、ブドウ糖、麦芽糖、果糖、乳糖、異性化乳糖（ラクチュロース）、還元乳糖（ラクチトール）等の糖、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール、還元パラチノース等の糖アルコールが挙げられる。これらの糖類は、単独で、または2種以上を併用して用いてもよい。

【0031】本発明の錠剤は、さらに崩壊剤、結合剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤および着色剤からなる群より選択された1あるいは2以上の成分を含有してもよい。尚、崩壊剤としては、例えば、コーンスターーチやバレイショデンプンなどデンプン、カルメロースカルシウム等が例示され、結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成高分子、アラビアゴム末、ゼラチン等の天然高分子、ブルラン等の多糖類及びマルトース、マルチトール、ソルビトール等の糖類が挙げられる。

【0032】酸味料としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸等が挙げられ、発泡剤としては、例えば、重曹等が挙げられる。人工甘味料としては、例えば、サツカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスペルテーム、ステビア、ソーマチン等が挙げられる。香料としては、例えば、レモン、レモンライム、オレン

ジ、メントール等が挙げられ、また、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸等が例示される。着色剤としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号等の食用色素；食用レーキ色素；ベンガラ等が挙げられる。

【0033】本発明の口腔内溶解型錠剤は、多孔質構造を有している。なお、ここで云う“多孔質構造”とは、通常空隙率が10～50%、好ましくは20～40%のものを意味する。このため本発明錠剤は口腔内における速やかな崩壊性・溶解性を有するとともに適度な錠剤強度（硬度）を有する。

【0034】次に本発明の錠剤の製造方法について説明する。まず、薬効成分と糖類、場合によっては添加剤を混合し、必要な場合には造粒を行う。あるいは薬効成分と糖類、場合によっては添加剤を別個に造粒した後、これらを混合する。次に粒子状又は粉末状の低融点物質を配合し、低圧で打錠し形を整える。最後に加温等により、添加した低融点物質を一旦溶融させた後、放冷により再固化する。

【0035】図1は、本発明の錠剤の一実施例における、低融点物質粒子の溶融前後における錠剤内部の状態を示す模式図であるが、図中1は糖類あるいは薬効成分の粒子を表し、2は低融点物質粒子又は粉末を表す。低融点物質2を溶融する前の段階においては、錠剤中の粒子は粒子間の隙間を維持した状態で分散している。そのため、多孔質構造を有しているものの、粒子間が密になつてはいる通常の錠剤とは異なり、硬度がなく、極めて崩壊し易い状態のものである。しかし、低融点物質2を一旦溶融させてから再固化することにより、低融点物質が薬効成分と糖類の粒子間に架橋3を形成し、粒子間の接着に寄与するため、錠剤全体の硬度が高まるのである。また、低融点物質2が溶融することにより、錠剤の多孔質性が増大するという効果もある。錠剤が口腔内において速やかな崩壊性・溶解性を有するには、多孔質構造であることが好ましいが、本発明の錠剤において多孔質構造を得るためには、低融点物質を粉末又は粒子状で添加することは極めて重要である。

【0036】また、本発明の錠剤は低圧で成形されるため、打錠障害が生じにくく、添加する薬効成分等の物理化学的特性、添加量に制限をうけにくいとともに、マスキング粒子、徐放性粒子にも適用できることも本発明の特長である。放出制御を施した徐放性粒子を錠剤化する場合、一般に打錠圧により放出制御機構にダメージが生じ、溶出速度が促進されることが知られている。そこで、例えば多孔性結晶セルロースを用いて打錠する技術（特開平5-32542号公報）、または、徐放性顆粒に予め製剤助剤等を層積した技術（特開昭63-39811号公報）等が知られている。また、前記技術では顆粒の形態のまま通常の錠剤としたものであり、本発明の

効果の一つである口腔内における速やかな崩壊性、溶解性を併せ持つことは困難である。しかし、本発明は、低圧で打錠可能なため上記技術を必要とせずに、徐放性粒子の溶出速度を変化させない状態で徐放性粒子の錠剤化が可能である。本発明の錠剤の製造において、薬効成分、糖類、添加剤等の混合は、一般的の製剤の製造において用いられている方法によって行われる。具体的にはV型混合機（徳寿工作所（株）製）、W型混合機（徳寿工作所（株）製）、クロスロータリー混合機（明和工業（株）製）等を用いて行われる。この混合物に低融点物質を混合する際も同様である。

【0037】打錠においても、錠剤の成型に一般的に使用される装置が用いられ、例えば、単発式打錠機（菊水製作所（株）製）、ロータリー式打錠機（畠鉄工所（株）製）等が用いられる。打錠の際の成形圧力は低圧で行うことが望ましく、通常、300kg/枚以下、好ましくは200kg/枚以下である。また、打錠後の錠剤の硬度は2kg以下である。打錠時において粉体の流动性が必要な場合には、薬効成分、糖類、添加剤をそれぞれ単独で、あるいは混合物として造粒することができ、例えば流動層造粒機（大川原製作所（株）製）、バーチカルミキサー（三英製作所（株）製）、攪拌造粒機（深江産業（株）製）等を用いて、糖類または水溶性高分子などの水溶液を結合剤として被覆、造粒を行う。

【0038】また、低融点物質を溶融させる方法としては加温が一般的であるが、通風乾燥装置（松井製作所（株）製）等の乾燥装置が用いられる。また、加熱温度、加熱時間には特に制限は無く、低融点物質が溶融する条件であればよいが、例えば、50～90℃で1分～1時間等である。本発明製剤は、製剤取扱い上十分な強度を有し、通常の錠剤と同様に実用に供しうるものである。ここに、『製剤取扱い上十分な強度』とは、最低限通常PTP包装に適用可能な強度であり、この強度を有していればそれ以外の取扱い、例えば配達、携帯等にも十分耐えうると考えられる。

【0039】PTP包装に適用可能な強度すなわち、通常のPTP包装のカバーシートから製剤を押し出して取り出すことが可能な強度のめやすとして、錠剤の縦方向の硬度が挙げられる。その硬度は錠剤の大きさ、形状により異なるが、例えば直径約8.0mmの時1.0kg以上、直径約10.0mmの時1.5kg以上、直径約12.0mmの時2.0kg以上が好ましい。本発明製剤は、いずれの大きさの場合にもPTP包装からの取り出しに十分耐えうる強度を有するものである。本発明の『速やかな崩壊性、溶解性』とは、口腔内で水を服用することなしでも、だ液により実用上十分な崩壊性もしくは溶解性を有することを意味する。ここに実用上十分な崩壊性または溶解性とは、個人差もあるが、通常口腔内で5～120秒程度、好ましくは10～60秒程度、更に好ましくは10～40秒程度で崩壊もしくは溶解する

ことを示すものである。

【0040】本発明製剤の糖を主体とする構造体は、口腔内で急速にだ液により脆弱化し、次第に崩壊もしくは溶解するものであるが、更に、口腔内の圧迫すなわち上アゴと舌による圧力あるいは下による“舐める”動作等が行われることによって、より短時間で崩壊もしくは溶解する。

【0041】口腔内の乾いたあるいはだ液の少ない人においては、口中を湿らす程度の水もしくは湯を用いることにより、本製剤を適用することもできる。また、本製剤を口腔内で崩壊もしくは溶解した後、または一部崩壊もしくは溶解した状態で少量の水とともに飲むこともできる。このような服用方法においても飲み込みやすさ、あるいは用いる水の量がわずかですむ等の本発明製剤のメリットを享受できる。尚、本発明製剤を通常の錠剤と同様に水とともにそのまま服用しても何らさしつかえはない。本発明製剤は、含有する活性成分による制限がない限り、患者の好みに応じてあるいは状況に応じてこれ

(7) 12
らの服用方法を選択できるものである。

【0042】

【実施例】以下、本発明を実施例に基づいて更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0043】(試験例) また、本発明の効果を更に詳細に説明するため、実施例で得られた錠剤について下記要領で測定した。

(1) 硬度試験

10 錠剤硬度計(シュロイニゲル社製)を用いて測定した。試験は3乃至10回($n=3$ 乃至10)行い、その平均値を示す。

(2) 口腔内水なし崩壊、溶解試験

健康な成人男子の口腔内に水なしで(水分を含まず)口腔内に圧縮成型物を含ませ、圧縮成型物が口腔内のだ液のみで完全に崩壊、溶解するまでの時間を測定した。

【0044】(3) 空隙率

錠剤の空隙率を次式により求めた。

$$V - \frac{(W/\rho)}{V} \times 100$$

空隙率 =

V ; 錠剤の体積 W ; 錠剤の重量

ρ ; 錠剤を構成する粉体の比重

試験は、実施例8(3回)、実施例9(4回)、実施例10(4回)を除き、10回行い、その平均値を示した。

【0045】(実施例1) マンニトール(東和化成工業(株))400gを、マルトース(サンマルトミドリ、林原商事(株))20gを水180gに溶解したマルトース水溶液を用いて、流動層造粒機(大川原製作所(株)製)にて造粒した。マルトース量10gまではスプレー圧3kg/cm²で微粒子コーティングを行い、その後は、スプレー圧0.5kg/cm²で造粒を行った。造粒物を乾燥した後、184.8gに対しポリエチレングリコール6000(PEG6000:三洋化成(株))(分子量6000)を15g、ステアリン酸マグネシウムを0.2g配合し、ロータリー式打錠機(畠鉄工所(株)製)にて、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵を用いて圧力72kg/杵で打錠した。さらに、得られた錠剤を70℃で1時間、通風乾燥した後、放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は17秒で、硬度は3.3kgであった(硬度試験回数(n=3))。また、この錠剤の空隙率は3.7%であった。

【0046】(実施例2) マルトース(サンマルトS、林原商事(株))184.8gに対し、PEG6000を15g、ステアリン酸マグネシウムを0.2g配合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵で圧力103kg/杵にて打錠した。さらに得られた錠剤を70℃で1時間、通風乾燥

した後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は20秒で、硬度は3.5kgであった(硬度試験回数(n=3))。また、この錠剤の空隙率は3.3%であった。

【0047】(実施例3) 乳糖(ダイラクトース、フロイント産業(株))184.8gに、PEG6000を15g、ステアリン酸マグネシウムを0.2g配合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵で圧力112kg/杵にて打錠した。さらに得られた錠剤を70℃で1時間、通風乾燥した後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は17秒で、硬度は4.1kgであった(硬度試験回数(n=3))。また、この錠剤の空隙率は3.2%であった。

【0048】(実施例4) 乳糖388gを、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SL、日本曹達)12gを水118gに溶解したHPC水溶液を用いて、流動層造粒機にて造粒した。造粒物を乾燥した後、184.8gに対しPEG6000を15g、ステアリン酸マグネシウムを0.2g配合し、ロータリー式打錠機にて、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵を用いて圧力62kg/杵で打錠した。さらに、得られた錠剤を70℃で1時間、通風乾燥した後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は20秒で、硬度は3.0kgであった(硬度試験回数(n=3))。また、この錠剤の空隙率は3.8%であった。

【0049】(実施例5) マンニトール800gに対し、水65gを用い、バーチカル造粒機で造粒した。造粒物を乾燥した後、184.8gに対しPEG6000

を15g、ステアリン酸マグネシウムを0.2g配合し、ロータリー式打錠機にて、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵を用いて圧力195kg/杵で打錠した。さらに、得られた錠剤を70℃で1時間、通風乾燥した後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は22秒で、硬度は3.9kgであった（硬度試験回数（n=3））。また、この錠剤の空隙率は23%であった。

【0050】（実施例6）マルトース500gを、マルトース（サンマルトミドリ、林原商事（株））24.3gを水218.7gに溶解したマルトース水溶液を用いて、流動層造粒機にて造粒した。マルトース量10gまではスプレー圧3kg/cm²で微粒子コーティングを行った。このコート品485.8gにファモチジン17.6g、アスパルテーム5.2g、リンゴ酸10.5gを混合後、先のマルトース水溶液を用い、流動層造粒機にてスプレー圧0.5kg/cm²で造粒を行った。造粒物を乾燥した後、150gに対しPEG6000を11.3g、ステアリン酸マグネシウムを0.16g配合し、ロータリー式打錠機にて、1錠318mg、φ10mm、10mmRの杵で打錠した。さらに、得られた錠剤を70℃で1時間、通風乾燥した後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は20秒で、硬度は6.0kgであった（硬度試験回数（n=3））。また、この錠剤の空隙率は40%であった。

【0051】（実施例7）マンニトール396.9gおよびグリベンクレミド3.5gの混合物を、マルトース21gを水189gに溶解したマルトース水溶液を用いて、流動層造粒機にて造粒した。マルトース量8gまではスプレー圧3kg/cm²で微粒子コーティングを行い、その後は、スプレー圧0.6kg/cm²で造粒を行った。造粒物を乾燥した後、149.8gに対しPEG6000を7.5g、ステアリン酸マグネシウムを0.15g配合し、ロータリー式打錠機にて、1錠313mg、φ10mm、10mmRの杵を用いて圧力86kg/杵で打錠した。さらに、得られた錠剤を80℃で10分間、通風乾燥した後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は30秒で、硬度は4.5kgであった（硬度試験回数（n=10））。また、この錠剤の空隙率は38%であった。

【0052】（実施例8）マルトース（サンマルトS、林原商事（株））179.8gに対し、PEG6000を20g、ステアリン酸マグネシウムを0.2g配合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵で圧力111kg/杵にて打錠した。さらに得られた錠剤を70℃で1時間、通風乾燥した後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は20秒で、硬度は3.8kgであった（硬度試験回数（n=3））。また、この錠剤の空

隙率は37%であった。

【0053】（実施例9）ブドウ糖（日本食品加工（株））178gに対し、PEG6000を20g、シユガーエステル（三菱化成食品（株）製）を2g配合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵で圧力157kg/杵にて打錠した。さらに得られた錠剤を70℃で1時間、通風乾燥した後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は32秒で、硬度は3.8kgであった（硬度試験回数（n=3））。また、この錠剤の空隙率は35%であった。

【0054】（実施例10）マンニトール400gを、マルトース（サンマルトミドリ、林原商事（株））20gを水180gに溶解したマルトース水溶液を用いて、流動層造粒機にて造粒した。マルトース量10gまではスプレー圧3kg/cm²で微粒子コーティングを行い、その後は、スプレー圧0.5kg/cm²で造粒を行った。造粒物を乾燥した後、造粒品18gに対し、アセトアミノフェン（吉富製薬（株））12g、PEG6000を1.5g混合し、オイルプレス機にて1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵を用いて打錠した。この時の錠剤硬度はSchleuniger錠剤硬度計にて0kgを示した。さらに得られた錠剤を80℃で15分間、通風乾燥後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は15秒で、硬度は5.7kgであった（硬度試験回数（n=3））。また、この錠剤の空隙率は33%であった。

【0055】（実施例11）マンニトール8kgに対して、マルトース水溶液を用い、流動層造粒機（大川原製作所（株）、FL0-5）で造粒した。この時、マルトース量0.2kgまでは10%マルトース水溶液を用いて、スプレー圧2.5kg/cm²で微粒子コーティングを行い、その後、マルトース量0.4kgの20%マルトース水溶液を用いて、スプレー圧1.5kg/cm²で造粒を行った。このマンニトールの造粒物190gにポリエチレン glycole 4000（PEG4000）（分子量4000）（日本油脂（株））を10g、ステアリン酸マグネシウム0.2gを混合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵で76kg/杵で打錠した。さらに得られた錠剤を80℃で10分間、通風乾燥後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は20秒で、硬度は4.0kgであった（硬度試験回数（n=3））。また、この錠剤の空隙率は、35%であった。

【0056】（実施例12）マンニトール8kgに対して、マルトース水溶液を用い、流動層造粒機（大川原製作所（株）、FL0-5）で造粒した。この時、マルトース量0.2kgまでは10%マルトース水溶液を用いて、スプレー圧2.5kg/cm²で微粒子コーティングを行い、その後、マルトース量0.2kgの10%マルト

ース水溶液を用いて、スプレー圧 1.5 kg/cm^2 で造粒を行った。別に、フレーク状のPEG 20000(日本油脂(株))150gをメタノール850g、水100gに溶解し、スプレードライを行い、粉末状のポリエチレングリコール20000(PEG 20000)(分子量20000)を調製した。次いで、先の造粒物237.25gに対し、粉末状にしたPEG 20000を12.5g、ステアリン酸マグネシウム0.25gを混合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵にて圧力80kg/杵で打錠した。さらに得られた錠剤を80℃で10分間、通風乾燥後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は20秒で、硬度は4.3kgであった(硬度試験回数(n=3))。また、この錠剤の空隙率は、38%であった。

【0057】(実施例13) 実施例11で調製したマンニトールの造粒品160gにPEG 6000(日本油脂(株))を40g、ステアリン酸マグネシウム0.2gを混合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵にて圧力128kg/杵で打錠した。さらに得られた錠剤を80℃で10分間、通風乾燥後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は25秒で、硬度は6.2kgであった(硬度試験回数(n=3))。また、この錠剤の空隙率は35%であった。

【0058】(実施例14) アセトアミノフェン225g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学(株)、TC-5E)22.5gをメタノール・水(4:1, w/w)混液に溶解させた。流動層造粒機中にて、このアセトアミノフェン溶液をセルフィア102(旭化成(株))450gに対しコーティングを行い細粒を得た。さらに、薬物放出を制御するために、エチルセルロースを97.2g、TC-5Eを20.7g溶解させたメタノール・塩化メチレン(4:1, w/w)混液を、この細粒575gに対しコーティングを行い、徐放性細粒を得た。次に得られたアセトアミノフェンを含む徐放性細粒60gに対し、実施例11で調製したマンニトールの遺粒品を224.7g、PEG 6000を15g、ステアリン酸マグネシウムを0.3g混合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵にて圧力43kg/杵で打錠した。さらに得られた錠剤を80℃で10分間、通風乾燥後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は15秒で、硬度は2.2kgであった(硬度試験回数(n=5))。また、この錠剤の空隙率は、38%であった。

【0059】(実施例15) アセトアミノフェン600gに対し、マルトース30gを溶解させた30%水溶液を用い、バーチカルミキサー(三英製作所(株))にて造粒を行った。得られたアセトアミノフェン造粒品25

2gに対し、実施例11で調製したマンニトールの造粒品を25.2g、PEG 6000を22.5g、ステアリン酸マグネシウムを0.75g混合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵にて圧力76kg/杵で打錠した。さらに得られた錠剤を80℃で20分間、通風乾燥後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は15秒で、硬度は2.2kgであった(硬度試験回数(n=4))。また、この錠剤の空隙率は、30%であった。

【0060】(実施例16) 実施例11で調製したマンニトールの造粒品284.7g、ステアリン酸(川研ファインケミカル(株))15g、ステアリン酸マグネシウム0.3gを混合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵で打錠した。打錠後の錠剤硬度はシュロイニグル社製錠剤硬度計にて1.4kgを示した。さらに得られた錠剤を80℃で15分間、通風乾燥後放冷することにより本発明の錠剤を得た。錠剤の口腔内での溶解時間は20秒で、硬度は3.6kgであった(硬度試験回数(n=5))。また、この錠剤の空隙率は、37%であった。

【0061】(実施例17) 実施例11で調製したマンニトールの造粒品229.75g、ショ糖脂肪酸エステル(シュガーエステルS770、三菱化成食品(株))20g、ステアリン酸マグネシウム0.25gを混合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵で打錠した(打錠圧130kg/杵)。さらに得られた錠剤を80℃で10分間、通風乾燥した後、放冷することにより本発明の錠剤を得た。この錠剤の口腔内での溶解時間は20秒で、硬度は3.5kg(硬度試験回数(n=5))であった。また、この錠剤の空隙率は28%であった。

【0062】(実施例18) 実施例11で調製したマンニトールの造粒品237.25g、粗碎したポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール(ブルロニックF68、旭電化工業(株))12.5g、ステアリン酸マグネシウム0.25gを混合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵で打錠した(打錠圧122kg/杵)。さらに得られた錠剤を60℃で15分間、通風乾燥した後、放冷することにより本発明の錠剤を得た。この錠剤の口腔内での溶解時間は15秒で、硬度は3.0kg(硬度試験回数(n=5))であった。また、この錠剤の空隙率は、31%であった。

【0063】(実施例19) 実施例11で調製したマンニトールの造粒品244.75g、硬化ナタネ油(ラブリワックス103、川研ファインケミカル(株))5g、ステアリン酸マグネシウム0.25gを混合し、ロータリー式打錠機を用い、1錠300mg、φ10mm、10mmRの杵で打錠した(打錠圧103kg/

杵)。さらに得られた錠剤を80°Cで15分間、通風乾燥した後、放冷することにより本発明の錠剤を得た。この錠剤の口腔内での溶解時間は35秒で、硬度は3.3kg(硬度試験回数(n=5))であった。また、この錠剤の空隙率は、32%であった。

【0064】

【発明の効果】本発明の口腔内溶解型錠剤は、口腔内において速やかな崩壊性、溶解性を示すとともに、従来から薬剤の製造に用いられている設備を用いて製造が可能であり、また低圧で打圧を行っても適度な硬度を有する

ため、打錠障害を回避することができるとともに、マスキング粒子、徐放性粒子に対しても適用が可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の錠剤の一実施例における、低融点物質の粉末又は粒子の溶融前後における錠剤内部の状態を示す模式図である。

【符号の説明】

1…糖類あるいは薬効成分の粒子、2…低融点物質の粉末又は粒子、3…低融点物質による架橋

【図1】

